

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公告

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

平3-72226

⑬ Int. Cl.<sup>8</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭公告 平成3年(1991)11月18日

C 07 D 491/10

A 61 K 31/415

C 12 N 9/89

ADP

AED

7019-4C

7475-4C

7475-4C

発明の数 4 (全13頁)

⑮発明の名称 スピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物、その製法及びそれを有効成分とする糖尿病合併症の予防及び治療剤

⑯特 願 昭60-41234

⑰公 開 昭61-200991

⑱出 願 昭60(1985)3月4日

⑲昭61(1986)9月5日

⑳発 明 者	黒 野	昌 庸	愛知県名古屋市南区駈上1-7-17
㉑発 明 者	山 口	卓 治	三重県桑名市大字東方174ノ1
㉒発 明 者	白 井	敏 直	岐阜県岐阜市南親5丁目45
㉓発 明 者	福 嶋	将 人	愛知県小牧市大字北外山2000-33
㉔発 明 者	水 野	邦 治	愛知県丹羽郡大口町大字小口字馬場53番地
㉕発 明 者	松 原	旭	愛知県尾張旭市北山町北山126番地
㉖出 願 人	株式会社	三和化学研	愛知県名古屋市東区東外堀町35番地

究所

㉗代 理 人 弁理士 佐々木 功

審 査 官 佐 野 整 博

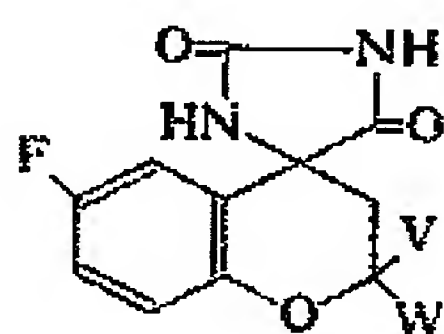
㉘参 考 文 献 特開 昭60-13774 (JP, A) 特開 昭58-213717 (JP, A)  
 特開 昭57-45185 (JP, A) 特開 昭53-53653 (JP, A)  
 特開 昭53-144575 (JP, A)

1

2

㉙特許請求の範囲

1 式



{式中、V及びWの一方は水素原子を意味し、他方はクロロメチル基、-COOR基[Rは水素、 $C_1-C_4$ のアルキル基、 $-(CH_2CH_2O)_4CH_3$ 基を意味する]、-CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>基[R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は同一又は異なり、それぞれ水素、 $C_1-C_4$ のアルキル基、 $-(CH_2CH_2O)_4CH_3$ 基又はメトキシ置換フェニル基を意味する]又はヒドロキシメチル基を意味する}

にて示されるスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合

物及びその塩。

2 下記の化合物、即ち

a) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキサスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸、

b) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキサスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸のメチルエステル、

c) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキサスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸の3, 6, 9, 12-テトラオキサトリデシルエステル、

d) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキサスピロ[4H-1-ベンゾピラ

(2)

特公 平 3-72226

3

4

ン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド、

e) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N-メチル-2', 5'-ジオキソスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド、

f) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N, N'-ジメチル-2', 5'-ジオキソスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド、

g) 6-フルオロ-N-エチル-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド、

h) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N-ブチル-2', 5'-ジオキソスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド、

i) 6-フルオロ-N-ブチル-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド、

j) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N-(4-メトキシフェニル)-2', 5'-ジオキソスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド

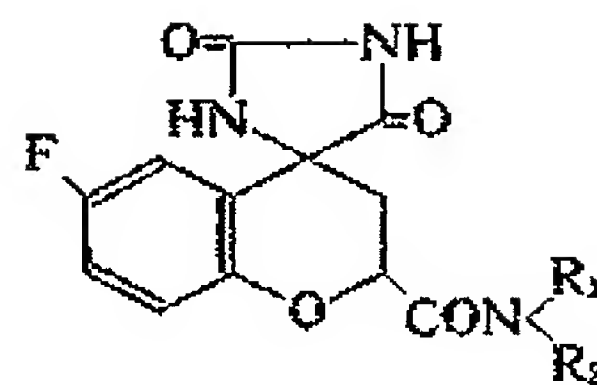
k) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N-(3, 6, 9, 12-テトラオキサトリデシル)-2', 5'-ジオキソスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド、

l) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン、

m) 2-クロロメチル-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオンから選ばれた化合物であることを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の化合物及びその塩。

3 式

5

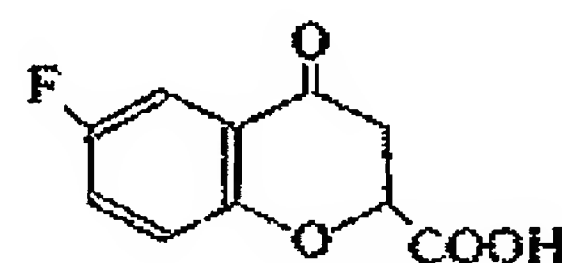


〔式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は同一又は異なり、それぞれ水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のアルキル基、

10 -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>基又はメトキシ置換フェニル基を意味する〕

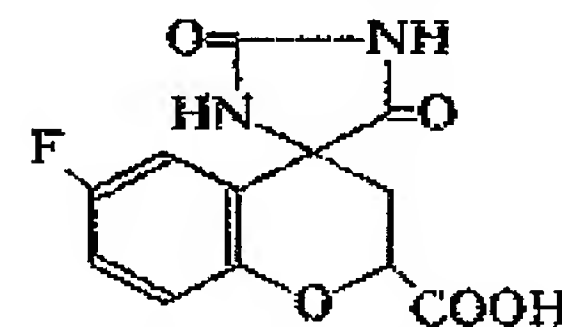
にて示されるスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物及びその塩の製法において、式

15



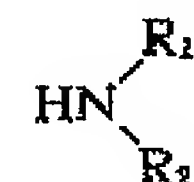
にて示される化合物と、金属シアン化物と、炭酸アンモニウムとを反応させ、得られる式

20



にて示される化合物と、式

30



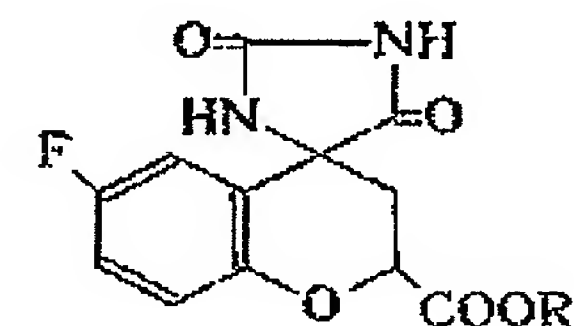
〔式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は前記の意味を有する〕

にて示される化合物とを縮合剤の存在下で反応させ、次いで必要に応じて反応生成物を塩に変ずることを特徴とする、スピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物及びその塩の製法。

35

4 式

40



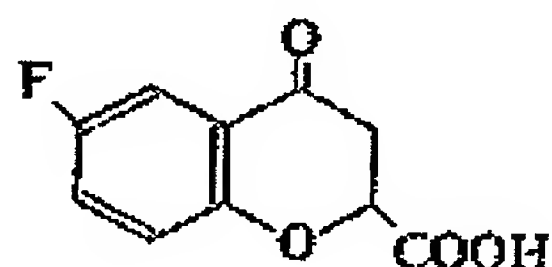
〔式中、R'はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のアルキル基又は-

(3)

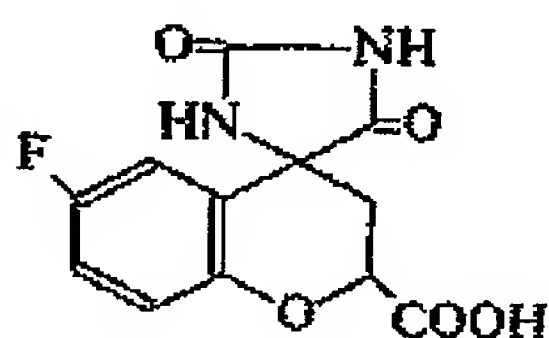
特公 平 3-72226

5

〔 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ 基を意味する〕  
にて示されるスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物及びその塩の製法において、式



にて示される化合物と、金属シアン化物と、炭酸アンモニウムとを反応させ、得られる式



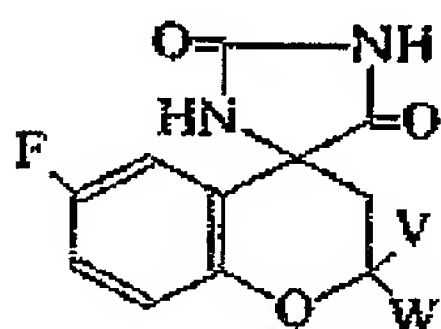
にて示される化合物と、式

HOR'

(式中、R'は前記の意味を有する)

にて示される化合物とを縮合剤の存在下で反応させ、次いで必要に応じて反応生成物を塩に変ずることを特徴とする、スピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物及びその塩の製法。

5 式



{式中、VとWの一方は水素原子を意味し、他方はクロロメチル基、 $-\text{COOR}$ 基〔Rは水素、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ のアルキル基、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ 基を意味する〕、 $-\text{CONR}_1\text{R}_2$ 基〔 $\text{R}_1$ 及び $\text{R}_2$ は同一又は異なり、それぞれ水素、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ のアルキル基、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ 基又はメトキシ置換フェニル基を意味する〕又はヒドロキシメチル基を意味する}

にて示されるスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物及びその塩の内の少なくとも1種を有効成分として、糖尿病合併症の予防及び治療。

6 有効成分が

a) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2',

6

5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン〕-2-カルボン酸、

b) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン〕-2-カルボン酸のメチルエステル、

c) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン〕-2-カルボン酸の3, 6, 9, 12-テトラオキサトリデシルエステル、

d) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン〕-2-カルボキサミド、

e) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N-メチル-2', 5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン〕-2-カルボキサミド、

f) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N, N-ジメチル-2', 5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン〕-2-カルボキサミド、

g) 6-フルオロ-N-エチル-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン〕-2-カルボキサミド、

h) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N-ブチル-2', 5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン〕-2-カルボキサミド、

i) 6-フルオロ-N-ブチル-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン〕-2-カルボキサミド、

j) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N-(4-メトキシフェニル)-2', 5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン〕-2-カルボキサミド

k) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N-(3, 6, 9, 12-テトラオキサトリデシル)-2', 5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン〕-2-カルボ

(4)

特公 平 3-72226

7

8

キサミド、  
 l) 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2, 5'-ジオン、

m) 2-クロロメチル-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2, 5'-ジオン

n) これらの塩  
 の少なくとも1種であることを特徴とする、特許請求の範囲第5項に記載の糖尿病合併症の予防及び治療剤。

#### 発明の詳細な説明

##### (産業上の利用分野)

本発明は新規な3-ヘテロアゾリジン化合物、その製法及びそれを有効成分とする糖尿病合併症の予防及び治療剤に係る。

##### (従来の技術)

経口投与が可能であり且つ有効な抗糖尿病薬を求めて、従来から種々の研究がなされてきており、その結果スルホニルウレア剤、メソヒン酸塩剤、グアニジン誘導体製剤等が開発され、糖尿病治療薬として市場に出されるに至っている。しかしながら、これらは過血糖に対する対症療法に過ぎない。殊に、糖尿病に関しては特殊な且つ慢性的な合併症、例えば糖尿病性白内障、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等の発生する場合があるが、これらの合併症に対する治療剤は殆どなく、従って有効な治療法は確立されていないと云つても過言でないのが実状である。

このために、糖尿病に伴う上述の難治性疾患に有効な薬剤を開発するために、各種の研究も従来からなされてきたが、未だに成功例は殆どない状態である。

尚、従来なされてきた、この種の研究の一環としてはアルドース還元酵素阻害物質に関する探索がある。即ち、アルドース還元酵素はヒト及び他の動物においてアルドース、例えばグルコースやガラクトースを対応するポリオール、例えばソルビトールやガラクトールに還元する酵素であつて、この酵素の作用により生成したソルビトールやガラクトールが糖尿病患者やガラクトース血症患者の水晶体、末梢神経、腎臓等に蓄積される場合に上述の合併症の発症することが知られてい

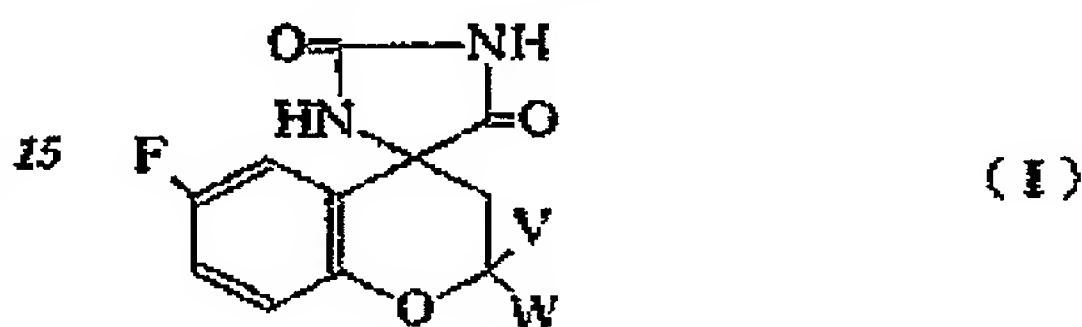
たからである[" Jap. J. Ophthalmol." 第20巻第399頁(1976年); " Int. Congr. Ser. Excerpta Med." 第403巻第594頁(1977年)及び" Metabolism" 第28巻第456頁(1979年)]。

##### 5 (発明が解決しようとする課題乃至発明の目的)

本発明は、新規なアルドース還元酵素阻害物質を提供し、これによつてソルビトールやガラクトールが生体内で蓄積するのを阻止し、延いては上記の糖尿病合併症の予防や治療を可能ならしめようとするものである。

(課題を解決し、目的を達成する手段及び作用)

本発明によれば、上記の課題は、式



{式中、V及びWの一方は水素原子を意味し、  
 20 他方はクロロメチル基、-COOR基[Rは水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のアルキル基、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>基を意味する]、-CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>基[R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は同一又は異なり、それぞれ水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のアルキル基、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>基又はメトキシ置換フェニル基  
 25 を意味する]又はヒドロキシメチル基を意味する}

にて示されるスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物及びその塩により解決され、所期の目的が達成される。

30 即ち、上記の一般式(I)にて示される化合物は、有効なアルドース還元酵素阻害作用を有しており、毒性も極めて低いことが判明したからである。

式Iの化合物において、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のアルキル基  
 35 としては直鎖状、枝鎖状又は環状のものであることができ、例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル等を例示することができる。尚、ベンゾピラン環の6位における置換基としては弗素、塩素、臭素及び炭素を挙げることできるが、特に好ましい結果をもたらしたのは弗素であつた。

本発明による化合物の塩とは、医薬として許容



(5)

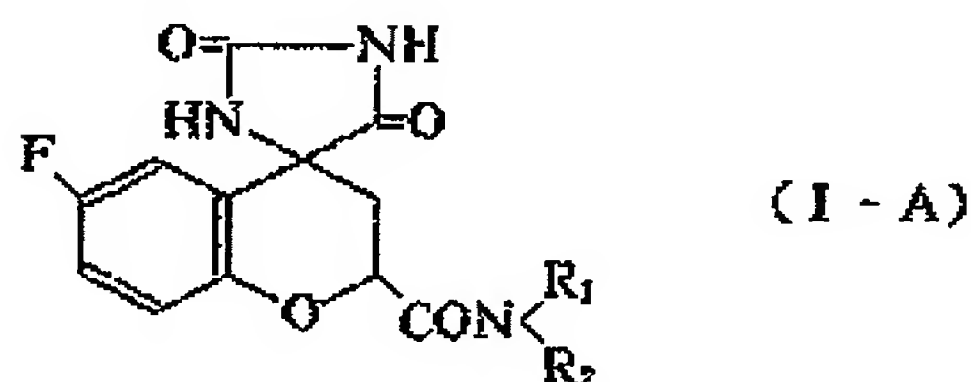
特公 平 3-72226

9

10

し得る塩を意味しており、具体的にはナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等のカチオンとの塩を意味している。

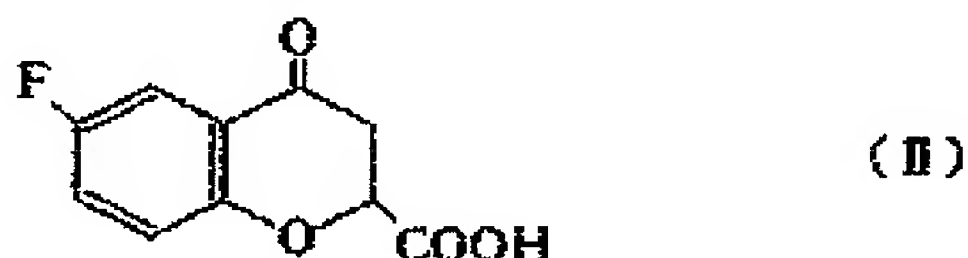
本発明方法によれば、式 I にて示される化合物の内で、式



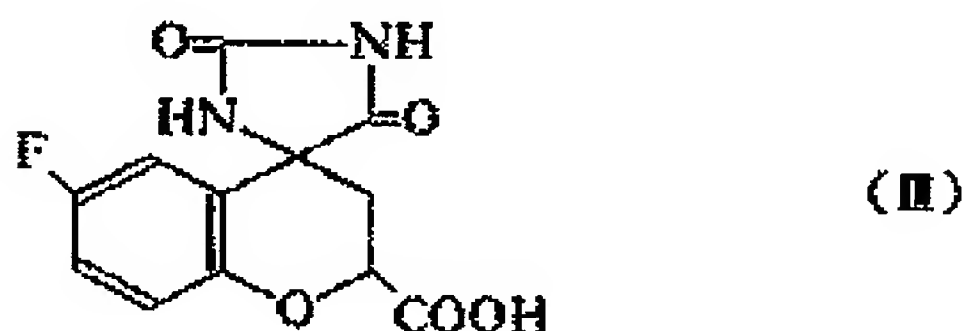
【式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は同一又は異なり、それぞれ水素、C<sub>1</sub>〜C<sub>4</sub>のアルキル基、

−(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>基又はメトキシ置換フェニル基を意味する}

にて示される化合物及びその塩は、式



にて示される化合物と、金属シアン化物と、炭酸アンモニウムとを反応させ、得られる式



にて示される化合物と、式



(式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は前記の意味を有する)にて示される化合物とを縮合剤の存在下で反応させ、次いで必要に応じて反応生成物を塩に変ずることにより製造することができる。この場合に金属

シアン化物としてはシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。反応は溶媒の存在において50〜150℃、約4〜48時間行われる。好ましい溶媒としては水、低級アルカノール(メタノール、エタノール、プロパノール等)、低

級アルカノアミド(アセチルアミド等)、環状エーテル(ジオキサン、テトラヒドロフラン等)、低級アルキレングリコール(エチレングリコール、トリメチレングリコール等)、N,N-ジアルキルアミド(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジエチルホルムアミド等)を挙げること

ができる。式 II にて示される化合物と、金属シアン化物と、炭酸アンモニウムとの配合比(モル比)は1.0:1.2:2.5乃至1:3:8が適当である。反応終了後に水溶液(溶媒として水以外のものを用いた場合には水で希釈)を酸性化すれば、

2-カルボン酸体(III)が沈殿するので、その分離は容易である。この2-カルボン酸体と式 IV にて示されるアミン化合物との反応に用いられる縮合剤としてはテトラクロルシラン、ジシクロヘキシルカルボジイミド等を使用することができ、この場合の溶媒としては不活性溶媒例えばピリジン、ジオキサン等を示すことができる。

上記の合成方法において、出発物質であり式 II にて示される化合物が市場において入手できない場合にはクロマノン化合物["Ann.Chim."(Rome), 第57巻第10号第1045〜1072頁(1967年)及び同第58巻第10号第1155〜1162頁(1968年)参照]から出発して下記のルートで合成することができる。

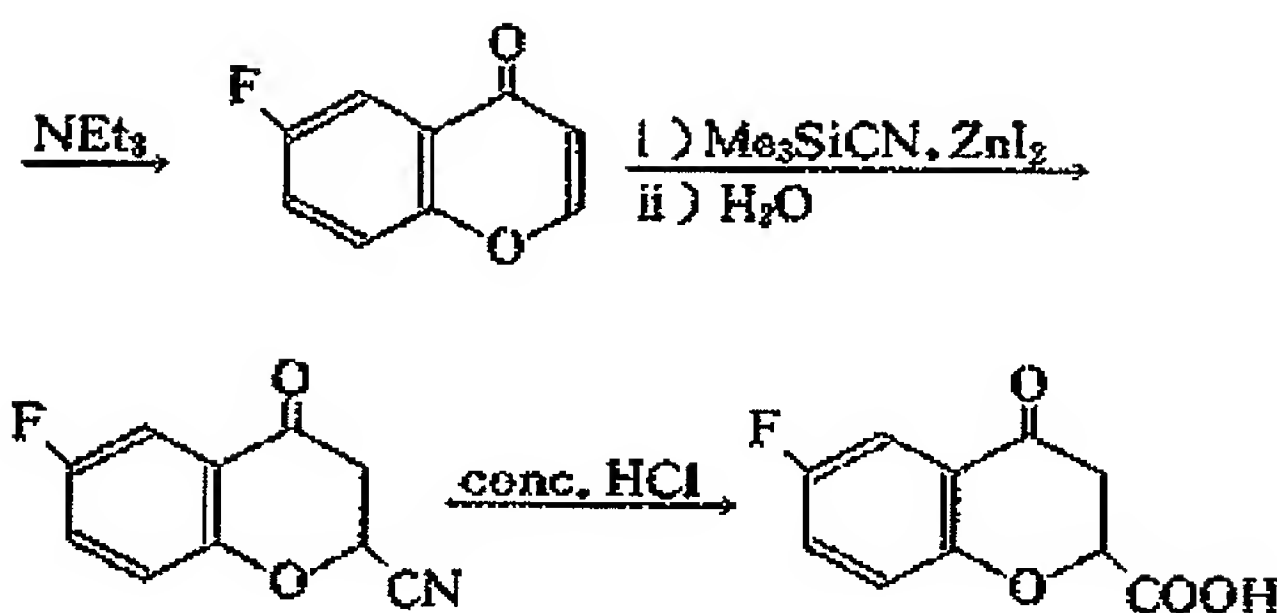


(6)

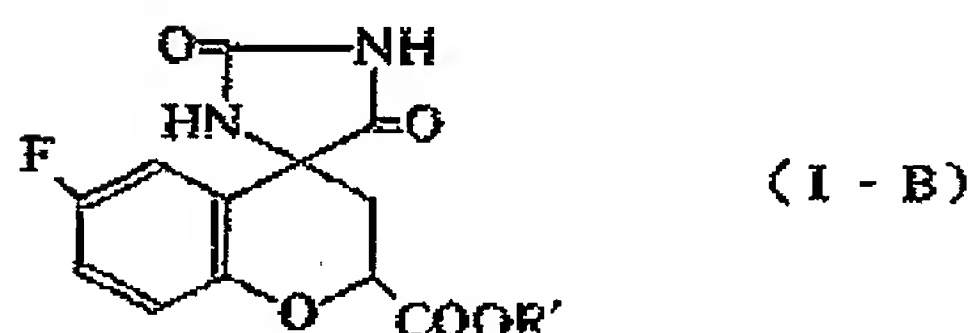
特公 平 3-72228

11

12



一方、本発明による化合物の中で、式



〔式中、R'はC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>のアルキル基又は - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>基を意味する〕

にて示される化合物及びその塩は、上記の合成法の

の途次で得られた式Ⅲにて示される化合物と、式

HOR' (V)

(式中、R'は前記の意味を有する)

にて示される化合物とを縮合剤の存在下で反応させ、次いで必要に応じて反応生成物を塩に変ずることにより製造することができる。この場合の縮合反応はメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール中で2-カルボン酸体(Ⅲ)に硫酸、塩酸等の鉱酸を作用させるか、ベンゼン、トルエン等の無極性溶媒中で芳香族スルホン酸を用いて縮合させるか、或はジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いることにより実施することができる。

上記の両合成法において、先ず2-カルボン酸体を合成し、次いでカルボキサミド化合物やエステル化合物に導いて行くのは収率の低下を防止するためである。即ち、このような合成法は、対応する2位置換クロマノン誘導体を直接的にヒダントイン化する方法と比較する場合に、所望化合物の収率を格段に優れたものとするのであ

る。

(実施例等)

次に、参考例、製造例及び薬効薬理試験例により本発明を更に詳細に且つ具体的に説明する。

参考例

a) 3-ブロモ-6-フルオロクロマノン

6-フルオロクロマノン99.6g (0.6mol)を酢酸50mlに溶解させた溶液に臭素96.0g (0.6mol)を25℃に保ちながら注加し、次いで25℃で2時間攪拌した後に反応溶液を1.2リットルの冷水中に注いだ。生成する結晶を濾取し、水洗し、乾燥することにより所望の化合物を140g (収率95.2%)得た。

融点: 56-57℃。

IRスペクトル (ν<sub>max</sub>) cm<sup>-1</sup>:

1690, 1620。

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δppm:

4.58(3H, s), 6.85-7.68(3H, m)。

Massスペクトル (EI/DI) m/z:

244(M<sup>+</sup>), 165, 148。

b) 6-フルオロ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン

上記のa)項に記載の方法により得た3-ブロモ-6-フルオロクロマノン140g (0.57mol)をトリエチルアミン1.5リットルに添加し、この溶液を1.5時間還流し、冷後に不溶物を濾取し、母液を留去して得た残渣と合併する。これに塩化メチレン及び2N-塩酸を各1.2リットル添加して塩化メチレン抽出した。塩化メチレン層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を留去し、得られた残渣について酢酸エチルから再結晶させることにより所望の化合物を72.2g (収率77.2%)得た。

融点: 165-168℃。

IRスペクトル (ν<sub>max</sub>) cm<sup>-1</sup>:

1660, 1640, 1620。

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δppm:

6.33(1H, d, J = 6 Hz), 7.17-7.97(3H,

(7)

特公 平 3-72226

13

m), 7.82(1H, d, J = 6 Hz).

Mass スペクトル (EI/DI) m/z : 164 (M<sup>+</sup>), 138.

c) 6-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボニトリル

上記の b) 項に記載の方法により得られた 6-フルオロ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン 72.2 g (0.44 mol) と沃化亜鉛 1.39 g (4.4 mmol) とを乾燥エーテル 610 ml 中に添加し、攪拌下にシアニ化トリメチルシリル 101 g (1.0 mol) を添加し、この溶液を 24 時間還流する。冷後に、この溶液をメタノール 500 ml 中に注加し、1 時間にわたり室温下で攪拌した後に溶媒を留去し、得たる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン) により精製することにより所望の化合物を 79.7 g (収率 94.9%) を得た。

融点: 87-98°C.

IR スペクトル ( $\nu_{\text{max}}$ ) cm<sup>-1</sup>:

1690, 1617.

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:

3.12(2H, d, J = 6 Hz), 5.43(1H, t, J = 6 Hz), 6.83-7.73(7H, m).

Mass スペクトル (EI/DI) m/z :

191(M<sup>+</sup>), 164, 138, 110.

d) 6-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸

上記の c) 項に記載の方法で得た 6-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボニトリル 78.3 g (0.41 mol) を濃塩酸 760 ml に添加し、この溶液を 50 分間還流する。冷後に、この反応溶液に水 700 ml 及び酢酸エチル 1 リットルを添加し酢酸エチル抽出した。採取した有機層から溶媒を留去させ、得られた残渣に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を添加して 30 分間攪拌し、不溶物を酢酸エチル抽出した。水層を採取し、6N-塩酸で酸性となし、再び酢酸エチルを添加して抽出し、有機層を採取し、水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を留去させることにより所望の化合物を 76.9 g (収率 89.3%) を得た。

融点: 163-164°C.

IR スペクトル ( $\nu_{\text{max}}$ ) cm<sup>-1</sup>:

14

1750, 1660.

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm:

3.07(2H, d, J = 6 Hz), 5.10(1H, t, J = 6 Hz), 7.11-7.60(3H, m), 11.33(1H, brs).

Mass スペクトル (EI/DI) m/z :

210(M<sup>+</sup>), 165, 138.

製造例 1

6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソ-スビロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸

シアニ化カリウム 37.1 g (0.57 mol) と、炭酸アンモニウム 164 g (1.7 mol) と、参考例に記載の方法で得た 6-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 60.0 g (0.29 mol) とを水 485 ml に溶解させ、この溶液を 65-70°C において 24 時間にわたり攪拌にわたり攪拌した。得られた反応溶液を 15 分間にわたり沸騰させ、次いで室温まで放冷させた後に濃塩酸を添加して酸性となし、析出した結晶を濾取し、水から再結晶させることにより所望の化合物を 49.4 g (収率 61.8%) を得た。

融点: 294-298°C (分解).

IR スペクトル ( $\nu_{\text{max}}$ ) cm<sup>-1</sup>:

1770, 1650, 1720.

NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm:

1.88-2.80(2H, m), 5.23(1H, dd), 6.83-7.38(3H, m), 8.37(1H, brs), 11.07(1H, brs).

Mass スペクトル (EI/DI) m/z :

280(M<sup>+</sup>), 262, 234, 219.元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:

計算: H3.24, C51.43, N10.00

実測: H3.28, C51.15, N9.98

製造例 2

6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソ-スビロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド

製造例 1 に記載の方法で得た 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソ-スビロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸 2.8 g (0.01 mol) をピリジン 30 ml に溶解させ、この溶液を冷却して 10°C 以下

(8)

特公 平 3-72226

15

になす。この冷却溶液にテトラクロルシラン1.2 g (0.006mol) を10℃以下の温度条件下に添加し、15分間攪拌した。次いで、10℃以下の温度条件下にアンモニアガスを過剰量導入し、その後この溶液を室温下で18時間にわたり攪拌した。得られた反応溶液をエタノール100ml中の注加し、不溶物を濾去し、濾液を留去して得た残渣に水を添加し、30分間攪拌し、生成する結晶を濾取した。この結晶をエタノールから再結晶させることにより所望の化合物を2.0 g (収率70.6%) 得た。

融点：286-300℃ (分解)。

IRスペクトル ( $\nu_{\text{max}}$ )  $\text{cm}^{-1}$  :

1770, 1720, 1670.

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm :

1.83-2.67(2H, m), 5.17(1H, dd), 6.93-7.33(3H, m), 7.57, 7.80(2H, brs), 8.47(1H, brs), 11.07(1H, brs)

Massスペクトル (EI/DI)  $m/z$  :

279( $M^+$ ), 262, 235, 219.

元素分析 $C_{12}H_{13}FN_3O_4$  :

計算 ; H3.61, C51.62, N15.05

実測 ; H3.58, C51.79, N14.98

#### 製造例 3

6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N-メチル-2', 5'-ジオキサースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド

モノメチルアミン塩酸塩1.6 g (0.024mol) と、製造1に記載の方法で得た 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキサースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸5.6 g (0.020mol) とをピリジン60 mlに溶解させ、この溶液を冷却して0℃になす。この冷却溶液にトリエチルアミン2.4 g (0.024mol) を添加して10分間攪拌し、次いでテトラクロルシラン2.3 g (0.013mol) を0℃の温度条件下で添加し、その後に室温下で18時間攪拌する。得られた反応溶液をエタノール中に注加し、不溶物を濾去し、濾液を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ (展開溶媒 : エタノール) により精製した。溶出液から溶媒を留去させ、残渣をメタノールから再結晶させることにより所望の化合物を4.2 g (収率71.2%) 得た。

融点 : 297-300℃ (分解)。

16

IRスペクトル ( $\nu_{\text{max}}$ )  $\text{cm}^{-1}$  :

1775, 1720, 1650.

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm :

2.00-2.60(2H, m), 2.68(3H, d,  $J=5.0$  Hz), 5.07(1H, dd), 6.67-7.37(3H, m), 8.00-8.50(1H, brs), 8.33(1H, brs), 10.07(1H, brs).

Massスペクトル (EI/DI)  $m/z$  :

293( $M^+$ ), 235, 192, 164.

元素分析 $C_{12}H_{13}FN_3O_4$  :

計算 ; H4.12, C53.24, 14.33

実測 ; H3.97, C53.14, N14.16

#### 製造例 4

6-フルオロ-N-エチル-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキサースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド

製造例3と同様にして、但しモノメチルアミン塩酸塩の代わりにエチルアミン塩酸塩2.72 g (0.04mol) を用いることにより、所望の化合物を4.80 g (収率78.1%) 得た。

融点 : 300℃以上。

IRスペクトル ( $\nu_{\text{max}}$ )  $\text{cm}^{-1}$  :

1780, 1720, 1640.

NMRスペクトル (トリフルオロ酢酸- $d_4$ )  $\delta$ ppm :

1.36(3H, t,  $J=7.0$ Hz), 2.33-2.20(2H, m), 3.62(2H, q,  $J=7.0$ Hz), 5.82(1H, dd), 7.70-7.30(3H, m).

Massスペクトル (EI/DI)  $m/z$  :

307( $M^+$ ), 235, 192.

元素分析 $C_{14}H_{15}FN_3O_4$  :

計算 ; H4.59, C54.72, N13.67

実測 ; H4.55, C54.54, N13.69

#### 製造例 5

6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N, N-ジメチル-2', 5'-ジオキサースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド

製造例3と同様にして、但しモノメチル塩酸塩の代わりにジメチルアミン塩酸塩1.96 g (0.024mol) を用いることにより、所望の化合物を4.6 g (収率75.4%) 得た。

融点 : 285-293℃ (分解)。



(9)

特公 平 3-72226

I7

IRスペクトル ( $\nu_{\text{max}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ :

1780, 1730, 1640.

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta\text{ppm}$ :

2.07-2.67(2H, m), 2.90(3H, s), 3.07(3H, s), 5.57(1H, dd), 6.77-7.20(3H, m), 8.33(1H, brs), 10.03(1H, brs).

Massスペクトル (EI/DI)  $m/z$ :307( $M^+$ ), 262, 246, 235.元素分析 $C_{14}H_{14}FN_3O_4$ :

計算: H4.59, C54.72, N13.69

実測: H4.53, C54.73, N13.53

## 製造例 6

6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N-プロピル-2', 5'-ジオキソスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド

製造例 1 に記載の方法で得た 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸5.6g (0.020mol) と、n-プロピルアミン1.4g (0.024mol) とをピリジン56.0ml中に溶解させ、この溶液にテトラクロルシラン2.3g (0.013mol) を20℃以下の温度で滴加し、その後室温下で15時間攪拌する。得られた反応溶液をエタノール中に注加し、不溶物を濾去し、濾液を留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: エタノール) により精製した。溶出液から溶媒を留去させ、残渣をメタノールから再結晶させることにより所望の化合物を5.0g (収率77.5%) 得た。

融点: 282-284℃.

IRスペクトル ( $\nu_{\text{max}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ :

1780, 1730, 1680.

NMRスペクトル (トリフルオロ酢酸- $d_3$ ) $\delta\text{ppm}$ :1.07(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.30-2.00(2H, m), 2.33-3.33(2H, m), 3.53(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.58(1H, dd), 6.96-7.33(3H, m),Massスペクトル (EI/DI)  $m/z$ :321( $M^+$ ), 235, 192.元素分析 $C_{15}H_{16}FN_3O_4$ :

計算: H5.02, C56.07, N13.08

実測: H5.06, C55.77, N13.12

I8

## 製造例 7

6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N-ブチル-2', 5'-ジオキソスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド

製造例 6 と同様にして、但し n-プロピルアミンの代わりに n-ブチルアミン1.8g (0.024mol) を用いることにより、所望の化合物を4.4g (収率65.7%) 得た。

融点: 286-288℃.

IRスペクトル ( $\nu_{\text{max}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ :

1775, 1720, 1630.

NMRスペクトル (トリフルオロ酢酸- $d_3$ ) $\delta\text{ppm}$ :1.03(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.23-2.10(4H, m), 2.33-3.33(2H, m), 3.56(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.60(1H, dd), 6.76-7.30(3H, m),Massスペクトル (EI/DI)  $m/z$ :335( $M^+$ ), 235, 192.元素分析 $C_{16}H_{18}FN_3O_4$ :

計算: H5.41, C57.31, N12.54

実測: H5.47, C57.10, N12.57

## 製造例 8

6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N-(4-メトキシフェニル)-2', 5'-ジオキソスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド

a) 製造例 6 と同様にして、但し n-プロピルアミンの代わりに 4-メトキシフェニルアミン3.0g (0.024mol) を用いることにより、所望の化合物を5.3g (収率68.4%) 得た。

b) 製造例 1 に記載の方法で得た 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸140mg (0.5mmol) と、4-メトキシフェニルアミン63mg (0.5mmol) のジメチルホルムアミド1.0ml溶液を5℃に冷却し、この溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド103mg (0.5mmol) のジメチルホルムアミド1.0ml溶液を添加し、次いで15-20の温度で15時間攪拌する。生成する結晶を濾去し、濾液に2N-塩酸6mlを添加し、析出する結晶を濾取する。この結晶をシリカゲルカラ

(10)

特公 平 3-72226

19

20

ムクロマトグラフ（展開溶媒：酢酸エチル）により精製することにより所望の化合物を78.3g（収率40.7%）得た。

c) 6-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-N-(4-メトキシフェニル)-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド220mg (0.7mmol) と、シアン化カリウム97.5mg (1.5mmol) と炭酸アンモニウム400mg (4.2mmol) と、60%エタノール水溶液2.1mlとを封管に入れ、65-70℃の温度で40時間保つた。

この反応溶液を冷水中に注加した。得られた溶液を6N-塩酸により酸性となし、析出する結晶を濾取する。この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）により精製することにより所望の化合物を67.3mg（収率25.0%）得た。

上記の各項で得られた化合物の物性は下記の通りであった。

融点：301-304℃（分解）。

IRスペクトル ( $\nu_{\text{max}}$ )  $\text{cm}^{-1}$  :

3300, 1775, 1730, 1640.

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm :

2.00-2.73(2H, m), 3.73(3H, s), 5.33(1H, dd), 6.80-7.80(7H, m), 8.40(1H, s), 10.13(1H, s), 11.07(1H, brs).

Massスペクトル (EI/DI)  $m/z$  :

385( $M^+$ ), 236.

元素分析 $C_{19}H_{18}FN_2O_5$  :

計算 : H4.19, C59.22, N10.91

実測 : H4.12, C59.01, N10.96

#### 製造例 9

6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-N-(3, 6, 9, 12-テトラオキサトリデシル)-2', 5'-ジオキサースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド

製造例6と同様にして、但しn-プロピルアミンの代わりに3, 6, 9, 12-テトラオキサトリデシルアミン5.0g (0.024mol) を用いることにより、所望の化合物を7.2g（収率77.1%）得た。

融点：162-164℃。

IRスペクトル ( $\nu_{\text{max}}$ )  $\text{cm}^{-1}$  :

1770, 1720, 1640.

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm :

1.90-2.80(2H, m), 3.33(3H, s), 3, 30-3.80(16H, m), 5.23(1H, dd), 6.90-7.30(3H, m), 8.25(1H, brs), 8.45(1H, brs), 11.01(1H, brs).

Massスペクトル (EI/DI)  $m/z$  :

469( $M^+$ ), 305.

元素分析 $C_{21}H_{22}FN_2O_5$  :

計算 : H6.01, C53.73, N8.95

実測 : H6.19, C53.85, N8.98

#### 製造例 10

6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキサースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸のメチルエステル

製造例1に記載の方法で得た6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキサースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸2.8g (0.01mol) とメタノール140mlに溶解させ、これに濃硫酸3.0mlを添加して1.5時間還流させた。冷後に反応溶液を氷水200ml中に注加し、析出する結晶を濾取し、水洗することにより所望の化合物を2.7g（収率91.0%）得た。

融点：291℃。

IRスペクトル ( $\nu_{\text{max}}$ )  $\text{cm}^{-1}$  :

1790, 1745, 1730.

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm :

2.00-2.83(2H, m), 3.83(3H, s), 5.40(1H, da), 6.90-7.50(3H, m), 8.50(1H, s), 11.17(1H, brs).

Massスペクトル (EI/DI)  $m/z$  :

294( $M^+$ ), 264, 234, 219, 192, 164, 137.

元素分析 $C_{13}H_{11}FN_2O_5$  :

計算 : H3.77, C53.06, N9.52

実測 : H3.62, C53.07, N9.56

#### 製造例 11

6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキサースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸の3, 6, 9, 12-テトラオキサトリデシルエステル

製造例1に記載の方法で得た6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキサースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジ

(11)

特公 平 3-72226

21

ン]-2-カルボン酸2.8g (0.01mol) と、3, 6, 9, 12-テトラオキサトリデカノール2.1g (0.01mol) と、p-トルエンスルホン酸1.9g (0.01mol) とをトルエン80mlに溶解させた溶液を、共沸により水を除去させながら7時間還流させた。反応溶液から溶媒を留去させて得た残渣に水及びクロロホルムを添加してクロロホルム抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を留去させることにより淡黄色オイルが得られる。このオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）で精製することにより所望の化合物を3.9g（収率82.5%）得た。

IRスペクトル ( $\nu_{\text{max}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ :

3250, 3070, 2880, 1780, 720.

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ :

2.47-2.83(2H, m), 3.37(3H, s), 3.57-4.00(14H, m), 4.33-4.60(2H, m), 5.45(1H, dd), 6.83-7.30(3H, m).

Massスペクトル (EI/DI)  $m/z$ :470( $M^+$ ), 308.

## 製造例 12

6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン  
テトラヒドロフラン100ml中にリチウムアルミニウムヒドリド2.3g (0.06mol) を添加して5℃に冷却し、この溶液に、製造例10に記載の方法で得た6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸メチルエステル11.7g (0.04mol) を懸濁させたテトラヒドロフラン100ml溶液を5℃で添加し、次いで15-20℃において20時間撹拌した後に、氷水30ml中に注加した。この溶液を塩酸にてpH1.0に調整し、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を留去させることにより所望の化合物を8.7g（収率82.0%）得た。

融点: 224-225℃（分解）.

IRスペクトル ( $\nu_{\text{max}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ :

3360, 1760, 1720.

Massスペクトル (EI/DI)  $m/z$ :266( $M^+$ ), 248, 219, 205, 192, 164, 137.元素分析  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$ :

22

計算; H4.16, C54.14, N10.52

実測; H4.34, C53.98, N10.35

## 製造例 13

2-クロロメチル-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン

製造例12に記載の方法で得た6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン2.66g (0.01mol) をN, N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解させ、この溶液に塩化チオニル1.19g (0.01mol) を添加し、20℃において2時間撹拌し、次いで80-85℃で4時間撹拌した。反応溶液を氷水100ml中に注加し、析出する結晶を濾取する。この結晶に酢酸エチル70ml及び水50mlを添加して酢酸エチル抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた後に溶媒を留去させることにより淡黄色残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1）にて精製することにより所望の化合物を2.42g（収率85.1%）得た。

融点: 212-214℃.

NMRスペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta\text{ppm}$ :

2.33(2H, m), 4.07(2H, m), 5.07(1H, m), 6.93-7.47(3H, m), 8.53(1H, brs), 11.07(1H, brs).

Massスペクトル (EI/DI)  $m/z$ :284( $M^+$ ), 248, 219, 205, 177, 164, 137.

## 30 製剤例 1

下記の諸成分を配合し、常法により打錠して経口投与用錠剤を1000錠調製した（1錠当たり、活性成分を50mg含有）。

成分	配合量 (g)
活性成分（製造例 2）	50
クエン酸ナトリウム	25
アルギニン	10
ポリビニルピロリドン	10
ステアリン酸マグネシウム	5

## 40 製剤例 2-5

製剤例1と同様にして、但し活性成分として製造例1、3、5及び8により得られた化合物を使用することにより、1錠当たり、活性成分を50mg含有する錠剤を、それぞれ1000錠調製した。

(12)

特公 平 3-72226

23

24

## 薬効薬理試験例 1

(アルドース還元酵素阻害作用)

Kador 等の方法 [P. F. Kador 及び N. E. Sharples "Biophys.Chem." 第8巻第81頁 (1978年)] に準拠して、本発明による化合物及び類似構造を有する対照としての公知化合物のアルドース還元酵素阻害活性を測定した結果は下記の表 1 に示される通りであり、類似構造を有する対照化合物と比較する場合にも有意に優れていることが判明した。

尚、表 1 中において、 $IC_{50}$ とはアルドース還元酵素の50%阻害濃度を意味している。

表 1

被験化合物	$IC_{50}$
	( $\times 10^{-7}M$ )
<b>本発明</b>	
製造例 1	0.6
2	0.32
3	0.62
5	0.5
8	0.33
10	1.9
11	0.90
13	0.90
<b>対照</b>	
A	2.6
B	3.9
C	2.0

A: 6-フルオロ-2-メチルスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン(特開昭57-45185及び同58-213717における代表的化合物)、

B: 6-フルオロスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン(特開昭53-53653における代表的化合物)、

C: d-6-フルオロスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン(特開昭53-144575における代表的化合物)。

## 薬効薬理試験例 2

(ガラクトース蓄積抑制作用)

体重50g前後のSD系雄性ラットを実験動物と

し、30%ガラクトース含有粉末食の給餌下に、本発明による化合物及び類似構造を有する対照としての公知化合物を1日1回10mg/kgの割合で強制的に経口投与した。ガラクトース食給餌の9日目(化合物の最終投与から1日後)に坐骨神経を摘出してガラクトールの蓄積量を測定した。

結果は下記の表 2 に示される通りであり、本発明による化合物は、神経組織におけるガラクトールの蓄積を、類似構造を有する対照化合物と比較する場合にも、有意に強く抑制することが判明した。

尚、表 2 中において「抑制率(%)」とは化合物無投与群におけるガラクトール蓄積に対するものであり、化合物10mg/kg投与でのガラクトール蓄積抑制率を意味しており、又「 $ED_{50}$ 」とはガラクトール蓄積に対する50%抑制用量(mg/kg)を意味している。

表 2

被験化合物	抑制率(%)	$ED_{50}$ (mg/kg)
<b>本発明</b>		
製造例 1	36	3.3
2	85	
3	31	
4	61	
5	70	
6	53	
7	46	
8	26	
9	37	1.3
13	87	
<b>対照</b>		
B	34	36.6
C		18.0
D	17	

対照化合物B:

6-フルオロスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン(特開昭53-53653に開示されている化合物の代表)、

対照化合物C:

d-6-フルオロスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン(特開昭



(13)

特公 平 3-72223

25

53-144575に開示されている化合物の代表)。

対照化合物D:

6-フルオロ-2,3-ジヒドロスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,5'-チアゾリジン]-2',4'-ジオン(特開昭60-13774に開示されている化合物の代表)。

## 薬効薬理試験例 3

(肝薬物代謝酵素誘導作用試験)

肝薬物代謝酵素誘導作用は、化学物質と生体との相互作用において、当該化学物質の効力のみならず、併用される他の薬剤の力をも減弱させることが知られている。

本発明は糖尿病合併症の予防乃至治療剤を提供することを最終的な目的としており、実際の投与に際しては他剤との併用が必須とされる。従つて、代表的な肝薬物代謝酵素であるチトクロームP-450に対する誘導作用を調べた。

即ち、体重130g前後のSD系雄性ラットを実験動物とし、被験化合物を1日1回、1-100mg/kgの用量で強制的に経口投与し、最終投与の24時間後にラットの肝臓を摘出し、Omura等の方法[T.Omura及びR.Sato, J.Biol.Chem. 第239巻第2370頁(1964年)]に準拠して、被験化合物によるチトクロームP-450の誘導量を測定した。

結果は下記の表3に示される通りであり、本発明による化合物の肝薬物代謝酵素誘導作用は、類似構造を有する公知化合物と比較する場合に極めて弱く、従つて有用性において優れていることが判明した。

尚、表3中において「LD<sub>50</sub>」とは、正常ラットのチトクロームP-450酵素活性に対する30%誘導用量を意味している。

表 3

被験化合物	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
本発明	
製造例 2	>100
13	6.0
対照	
A	2.0

対照化合物A:

26

6-フルオロ-2-メチルスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン(特開昭57-45185及び同58-213717に開示されている化合物の代表)。

## 薬効薬理試験例 4

(急性毒性)

本発明による化合物について経口投与での急性毒性試験を行った結果は下記の表4に示されている通りであり、本発明による化合物は使用安全性において優れていることが判明した。

表 4

被験化合物	動物	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
製造例 2	ラット♂ マウス♂	>5000 >5000
製造例13	ラット♂ マウス♂	4500-5000 4500-5000

(発明の効果)

本発明によるスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物を経口投与に際しての急性毒性値(LD<sub>50</sub>)が4500mg/kg以上であつて、毒性が極めて低く、アルドース還元酵素阻害活性が高く、神経組織におけるポリオール蓄積抑制作用において優れている。

従つて、本発明による化合物は糖尿病合併症の内でも難病とされている末梢神経炎(ニューロパシー)の治療用薬物として期待される。

尚、本発明による化合物は肝薬物代謝酵素誘導作用が、類似構造を有する公知化合物と比較した場合に極めて弱く、従つて連投しても効力が低下したり、他剤の効力を減弱させる可能性が低いので、長期間にわたる治療が必要とされ且つ他剤との併用が必須とされる糖尿病合併症の予防乃至治療薬として極めて有望である。

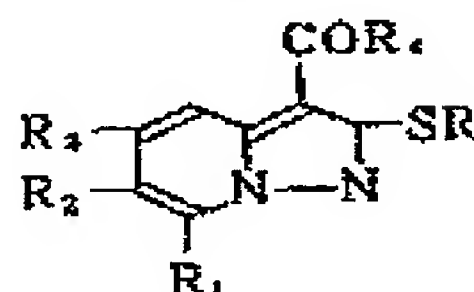
平成 4, 4, 30 発行

特 公 告 番 号	分 類	識別記号	個 所	誤	正
平 3 - 72225	C07D 471/04	106	第 1 欄 1 行 ～ 1 3 行		

誤

⑥特許請求の範囲

1 一般式

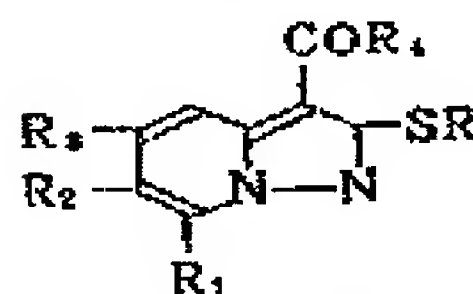


(式中、Rは低級アルキル基、又は低級アルコキシカルボニルメチル基を、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は水素原子、又は低級アルコキシ基を、R<sup>\*</sup>は低級アルコキシ基を意味する。)で示されるピラゾロピリジン誘導体。

正

⑥特許請求の範囲

1 一般式



(式中、Rは低級アルキル基、又は低級アルコキシカルボニルメチル基を、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は水素原子、又は低級アルキル基を、R<sup>\*</sup>は低級アルコキシ基を意味する。)で示されるピラゾロピリジン誘導体。

平 3 - 72226 C07D 491/10

第 3 欄 8 行	N'-ジメチル	N-ジメチル
第 1 3 欄 8 行	フルオロロ	フルオロ
第 1 3 欄 2 3 行	(7 H, m)	(3 H, m)
第 1 4 欄 1 9 行	攪拌にわたり	削除
第 1 4 欄 2 6 行	1 6 5 0	1 7 5 0
第 1 5 欄 2 9 行	製造 1	製造例 1
第 1 6 欄 2 7 行	2. 2 0	3. 2 0
第 1 7 欄 2 7 行	エエタノール	エタノール
第 2 0 欄 3 0 行	(1 H, d a)	(1 H, d d)
第 2 1 欄 3 4 行	氷水 3 0	氷水 3 0 0
第 2 5 欄 1 1 行	薬剤の力	薬剤の効力
第 2 8 欄 2 2 行	合物を	合物は

訂 11